

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию
Васильевой Екатерины Александровны “Цитофизиология
фибробластов кожи детей подросткового возраста при воспалительных
заболеваниях кишечника”, представленную на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 клеточная
биология, цитология, гистология

Актуальность диссертационной работы

Одним из перспективных направлений современной биомедицины является применение мезенхимальных стромальных клеток. Такой подход может быть использован для лечения дегенеративных заболеваний различных тканей и органов. Интерес к данным клеткам вызван их главенствующей ролью в процессах развития организма, регенерации и поддержания тканевого гомеостаза. Однако, несмотря на значительные успехи в данной области, многие фундаментальные вопросы остаются неразрешенными. В частности, остается малоизученной регуляция функционального состояния стромальных клеток организмом при патологических состояниях и их адаптация к новым условиям микро- и макроокружения.

До настоящего времени этиология и механизмы воспалительного процесса в кишечнике, приводящие к нарушению функционального состояния органа и организма в целом, а также защитные механизмы и вопросы репарации остаются неизвестны. Поиск и анализ новых патогенетических звеньев, раскрывающих сущность механизмов формирования патологического процесса, необходим для оптимизации реабилитационных мероприятий пациентов с данными патологиями.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Васильевой Е.А., целью которой явилось определение морфофункциональных свойств

фибробластов кожи детей в норме и особенностей их реактивности при воспалительных заболеваниях кишечника, безусловно, актуальна и своевременна.

Научная новизна работы

В диссертации Васильевой Е.А. впервые в сравнительном аспекте определены особенности изменений морфологического и функционального состояния, способности к колониеобразованию фибробластов кожи детей под влиянием хронического воспаления.

В исследовании получены новые данные о патологическом изменении на клеточном уровне участка кожи предплечья при течении язвенного колита и болезни Крона: в условиях хронического воспаления фибробласты кожи приобретают стабильный провоспалительный, профиброгенный фенотип.

Выявлено, что дополнительное стимулирование фибробластов дермы (праймированных медиаторами хронического воспаления) липополисахаридом *Escherichia coli* серотипа O55:B5 ингибирует образование основного белка базальной мембраны – коллагена IV типа, и предложен возможный механизм, объясняющий это явление.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Диссертантом четко сформулирована цель работы, в соответствии с которой поставлены и решены задачи, для осуществления которых проведены исследования, включившие культивирование фибробластов дермы детей, морфометрию и иммунофенотипирование клеткок, определение цитокинового профиля и компонентов внеклеточного матрикса в культуральной среде, а также стимулирование фибробластов липополисахаридом *Escherichia coli* O55:B5.

Следует отметить высокий методический уровень работы с применением широкого комплекса современных методов исследования, что позволило автору охарактеризовать объект исследования наиболее полно.

Для обработки материала диссертационной работы применены адекватные методы статистического анализа, что обеспечивает достоверность полученных результатов.

Вышеизложенное убедительно обосновывает объективность выводов, соответствующих поставленной цели и задачам.

Значимость для науки и практики

Для фундаментальной клеточной биологии и детской гастроэнтерологии представляются значимыми полученные в диссертационной работе данные о влиянии хронического воспаления на морфофункциональные характеристики фибробластов кожи детей подросткового возраста, так как указывают на развитие воспалительных реакций на уровне фибробластов кожи, отражающих течение язвенного колита и болезни Крона.

Культивируемые фибробласты, выделенные из организма с наличием хронического воспаления, могут быть использованы в качестве экспериментальной модели воспалительных заболеваний кишечника *in vitro* для исследования механизмов активации фибробластов, а также в качестве тест-систем для доклинического тестирования фармацевтических препаратов.

Результаты диссертационной работы целесообразно учитывать при разработке способов стимуляции регенерации тканей у пациентов с повреждениями тканей кишечника.

Полученные новые данные о механизме действия липополисахарида *Escherichia coli* на процесс образования макромолекул коллагена IV типа фибробластами кожи при воспалительных заболеваниях кишечника могут служить экспериментальной основой для стимуляции регенерации ткани за счет подбора лечебно-профилактических мероприятий.

Основные положения выполненной работы применяются при проведении обучения специалистов медицинского и биологического профиля.

Диссертация Васильевой Е.А. изложена на 160 страницах, выполнена в традиционном стиле и включает в себя введение, обзор литературы, описание объектов и методов исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, список литературы, приложение. Библиография содержит 16 отечественных и 199 зарубежных публикаций. Работа хорошо иллюстрирована 13 рисунками и 19 таблицами.

По материалам исследования опубликовано 20 печатных работы, в том числе в журналах, из Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук – 6.

Диссертационная работа социально значима, выполнена на современном методическом уровне. Поставленная цель актуальна, решенные задачи полностью раскрывают цель. Выводы достаточно обоснованы. Автореферат соответствует содержанию рукописи диссертации.

По диссертации имеются следующие замечания:

В Обзоре литературы приведены данные о взаимосвязи потенциала дермальных фибробластов взрослых доноров и увеличением дозы облучения (Еремин П.С. и др., 2013) – не очень понятно, что за облучение и к чему это относится. Там же указано, что в дерме «выделяют скопление фибробластов у основания волосяной фолликулы». Во-первых, неправильно употреблен род термина (женский вместо мужского); во-вторых это скопление никак дальше не названо, хотя оно имеет вполне определенное название – волосяной сосочек (дермальная папилла). В разделе Результаты на Рис. 3 необходимо было при съемке отрегулировать освещенность.

В будущем представляется целесообразным исследовать морфофункциональные особенности и некоторых других типов клеток

пациентов для того, чтобы различать общеорганизменные эффекты заболевания и локальные эффекты на строму, а также делать заключения о возможности использования клеточного материала данной категории пациентов для разработки технологий регенеративной медицины.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

Принципиальных замечаний по диссертации не имею.

Заключение

Диссертационная работа Васильевой Е.А. “Цитофизиология фибробластов кожи детей подросткового возраста при воспалительных заболеваниях кишечника” вносит заметный вклад в современные представления клеточной биологии, поскольку в ней на модели хронического воспаления *in vitro* получены новые данные о секреторной активности, фенотипических и морфологических характеристиках фибробластов кожи детей. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – изучение морфофункциональные свойства фибробластов кожи детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

По научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа, безусловно, отвечает требованиям пп. 9 - 14 Постановления Правительства РФ “О порядке присуждения ученых степеней” от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024, 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология.

Заведующий лабораторией клеточной биологии
Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,

д.б.н. по специальности 03.03.04 – клеточная биология,
цитология, гистология, чл.-корр. РАН

Е.А. Воротеляк

Подпись заведующего лабораторией клеточной биологии
Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
д.б.н., чл.-корр. РАН Е.А. Воротеляк

ЗАВЕРЯЮ:

Учёный секретарь ИБР РАН

к.б.н.

13.09.2019



М.Ю. Хабарова

Данные об оппоненте:

Воротеляк Екатерина Андреевна – доктор биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клеточной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, (499) 135-40-81, info@idbras.ru, vorotelyak@idbras.ru